

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	吉藤 歩
論文審査担当者	主査	内科学	伊藤 裕	
	内科学	金井 隆典	微生物学・免疫学	本田 賢也
	外科学	北川 雄光		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	金井 隆典
			試問日	平成28年 1月14日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Gut <i>Lactobacillus</i> protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats (腎不全モデルラットにおける <i>Lactobacillus</i> による腸内環境改善および腎障害進展抑制効果)				
<p>本論文では慢性腎臓病 (CKD) における腸内環境の変化として腸内細菌叢、腸管tight junction蛋白 (TJ蛋白) の発現の変化およびCKDで低下している<i>Lactobacillus</i>(<i>Lact</i>)の意義について5/6腎摘ラットおよび結腸癌由来Caco-2細胞により検討がなされた。<i>Lact</i>はTLR2を介し、CKDで低下したTJ蛋白の発現を改善させ、腸管透過性を回復させ、尿毒性物質および全身性炎症の改善に寄与することが明らかにされた。</p> <p>審査では、CKDで腸内細菌叢が変化した理由について質問がなされた。CKDでは自律神経障害により、便の大腸の貯留時間が延長すること、腸管内尿素が上昇し、ウレアーゼの作用によりアンモニアが産生され、腸管内pHが上昇することなどが原因として考えられると回答された。</p> <p>次に、本実験では<i>Lact</i>の投与として、<i>Lactobacillus acidophilus</i>を選択した理由についての質問がなされた。<i>Lactobacillus acidophilus</i>は腸内に存在する乳酸菌で熱や酸に強く、生きたまま腸に到達することが出来、比較的容易に入手可能な菌であること、文献的にもアスピリンによる腸の粘膜障害が本菌により改善したという報告や大腸菌O-157で低下したTJ蛋白が本菌により改善した報告があることから選択した旨の回答がなされた。本研究では、<i>Lactobacillus</i>の属レベルまでしか検討されておらず、菌種により効果が異なる可能性があり、種レベルの検討まで行うことが望ましいというコメントがなされた。また、CKDで増加した<i>Bacteroides</i>投与によるTJ蛋白や腎障害増悪の有無、あるいは変化を認めなかった<i>Clostridium XI</i>をコントロールとした投与実験を行った方が説得力あるのではないかとコメントされた。今回はそのような検討はなされておらず、今後の課題としたいとの回答がなされた。</p> <p>さらに、TLR2を介するTight junction発現メカニズムについての質問がなされた。その詳細はまだ解明されていないが、腸内細菌による代謝物の1つである酪酸がTLR2の活性化、p38のリン酸化を介して、TJが改善する報告があり、短鎖脂肪酸の関与が考えられるが、詳細は今後の課題にしたいと回答があった。</p> <p>また、TLR2活性化は<i>Lact</i>に特異的ではないという意見がなされた。TLR2には、菌の特異性があるとはいえないが、CKDで低下した<i>Lact</i>のTJ改善の一つのメカニズムとして考えており、その他の菌とTLR2の発現の関連については今後の課題としたいと回答がなされた。</p> <p>さらに、尿毒性物質のindoxyl sulfate (IS)、p-cresyl sulfate (PCS)、indole acetic acid (IAA) はCKDで上昇を認めたが、<i>Lact</i>によりIS、PCSは抑制を認め、IAAは抑制されなかった理由について質問があった。IS、PCSは腸管で代謝され、腸肝循環を経て、肝臓で抱合されるが、IAAは腸管内で産生されるという差異から生じると考えていると回答があった。また、ISの前駆体であるインドールには多種多様なものがあり、インドールの代謝およびそれに関わる酵素の研究が今後必要となるというコメントもなされた。</p> <p>以上、本研究は<i>Lact</i>の菌種の同定や他菌種が腸内環境に与える影響など検討すべき課題は残すものの、<i>Lact</i>のTLR2を介するTJ改善およびCKD改善メカニズムの一端を明らかにした有意義な研究であると評価された。</p>				